

Ketene Acetalの反応に関する研究

著者	武田 四郎
号	53
発行年	1973
URL	http://hdl.handle.net/10097/15296

氏 名 (本 籍) たけ だ し ろう
武 田 四 郎

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 博 第 5 3 号

学位授与年月日 昭 和 4 9 年 3 月 2 6 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当

研究科専門課程 東北大学大学院薬学研究科
(博士課程) 薬学専攻

学 位 論 文 題 目 Ketene Acetal の反応に関する研究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 加 藤 鉄 三 教授 亀 谷 哲 治

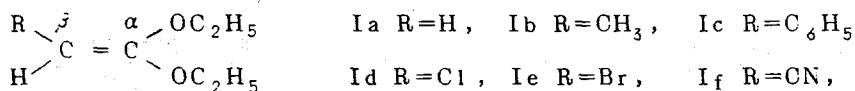
教授 高 野 誠 一

論文內容要旨

Ketene acetal は Reitter 等により carbethoxyketene diethylacetal とし
て最初に得られた。さらに Staudinger 等により phenylketene diethylacetal が合
成され、その後 McElvain 等も続けて研究を行なっている。

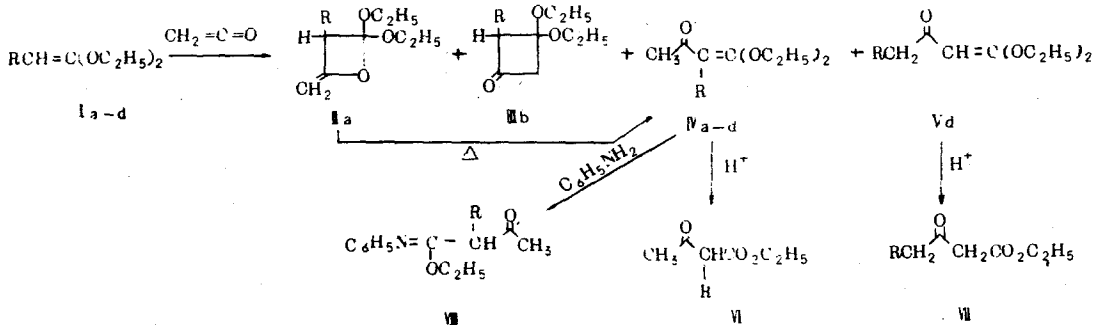
一般に ketene acetal は二つの alkoxy 基が炭素-炭素二重結合に直結している。すなわち、 β -炭素が求核性を示すことが知られており、アルコール、アミン、酸塩化物、ハロゲン化アルキル等に対する反応性が報告されている。また、 α -炭素の求電子性あるいは ketene acetal の炭素-炭素二重結合に対する附加反応などが報告されている。

著者は ketene acetal の反応性をさらに検討し、かつ環状化合物の合成法の開発を目的として mono 置換の ketene acetal と ketene, diketene, 第一アミンおよび炭素-窒素二重結合を有する化合物との反応について検討した。以下に実験結果を述べる。



1) Ketene Acetal (Ia-d) と Ketene との反応

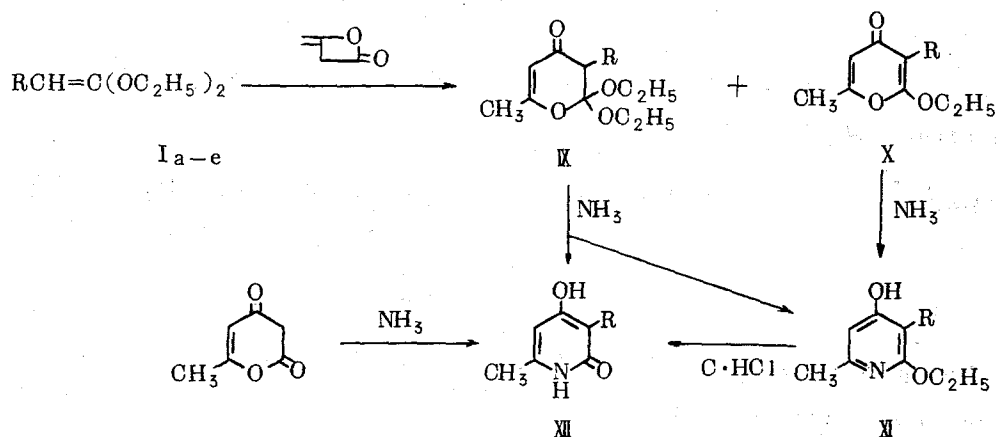
Ia と ketene との反応により 2,2-diethoxy-4-methyleneoxetane (IIa) が得られた。IIa は不安定で熱により acetylketene diethylacetal (IVa) に移行した。また Ib と ketene との反応により 3,3-diethoxy-2-methylcyclobutan-1-one (IIIb) および acetylmethylketene diethylacetal (IVb) が得られた。しかし Ib と ketene との反応において, acetylchloroketene diethylacetal (IVd) のほかに chloro-acetylketene diethylacetal (Vd) が得られた。IVa-d および Vd の加水分解および機器データよりこれらの構造を確認した。一万 IVa-d は aniline との反応により imino ether (VII) に移行した。



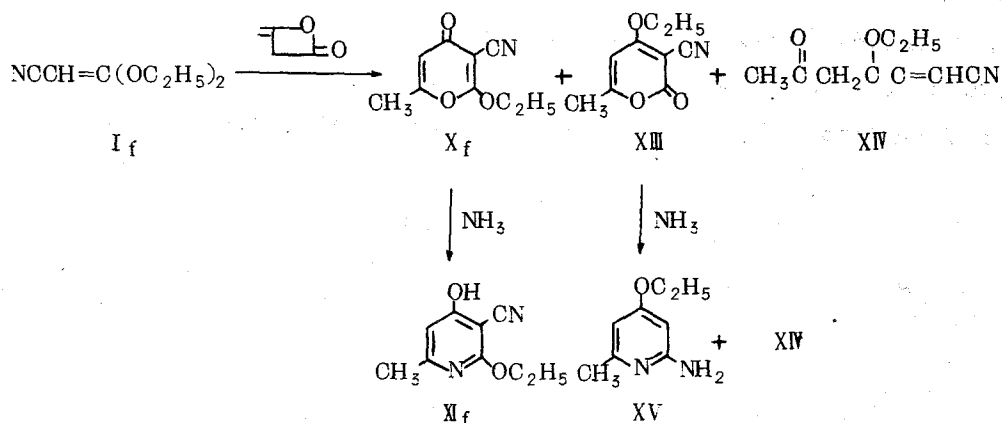
2) Ketene Acetal (Ia-f) と Diketene との反応

Ia と diketene との反応により 2,2-diethoxy-6-methyl-2,3-dihydro-4-pyrone (Ⅱa) が得られた。Ⅱa はアンモニア処理により 2-ethoxy-4-hydroxy-6-methylpyridine (Ⅲa) および 4-hydroxy-6-methyl-2-pyridone (Ⅳa) に移行した。また Ⅲa は封管中濃塩酸による処理で Ⅳa に移行した。

一方 Ia と diketene との反応をトリエチルアミン触媒存在下に反応せしめると、Ⅱa のほかに Ⅱa の脱エタノール体 2-ethoxy-6-methyl-4-pyrone (Ⅴa) が得られた。Ⅴa はアンモニア処理により Ⅲa に移行した。

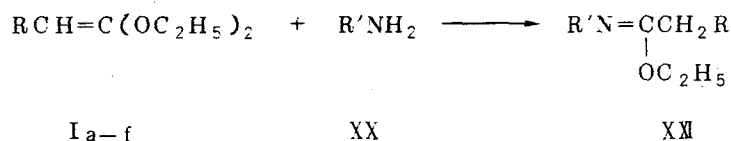


Ib-e と diketene との反応においてもほとんど同様な結果が得られた。しかし、I_f の場合のみ 4-pyrone 体 (Ⅴ_f) のほかに 3-cyano-4-ethoxy-6-methyl-2-pyrone (Ⅲ_{III}) および 5-cyano-4-ethoxy-4-penten-2-one (Ⅳ_{IV}) が得られた。Ⅲ_{III} はアンモニア処理により 2-amino-4-ethoxy-6-methylpyridine (Ⅴ_V) および Ⅳ_{IV} に移行した。



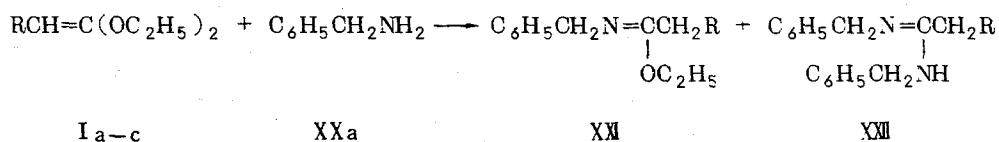
3) Ketene Acetalと第一アミンとの反応

a) Ia-fと第一アミン(XX)との反応により好収率で imino ether (XXI) が得られた。



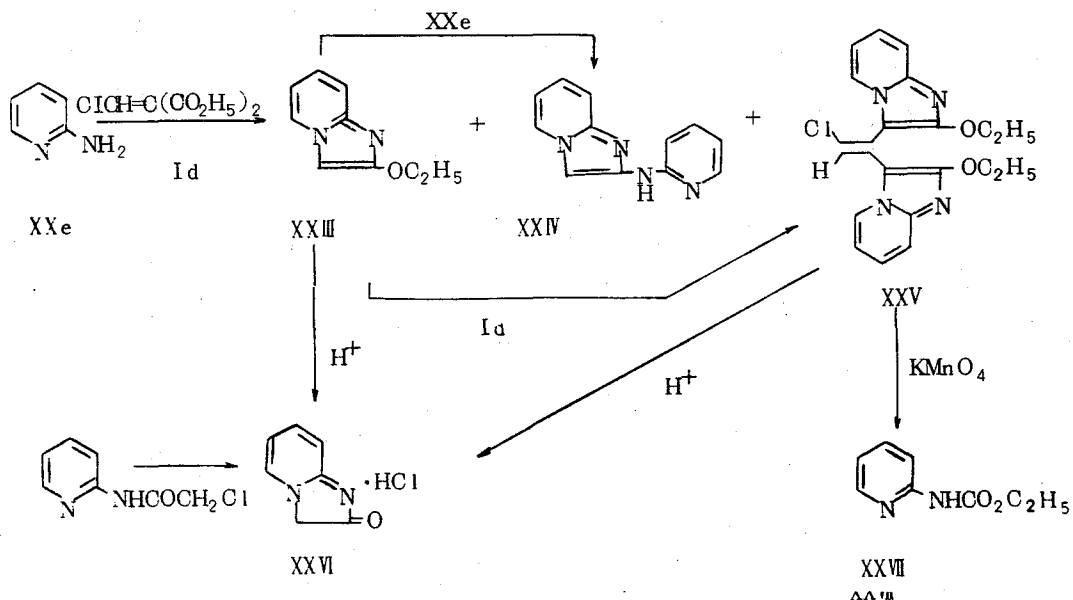
R'NH₂ (XX) : aniline, 2-aminopyridine, 3-aminopyridine,
4-aminopyridine, 2-aminoquinoline, etc.

しかし benzylamine (XXa) と Ia-c との反応において imino ether (XXI) のほかに amidine (XXII) が得られた。

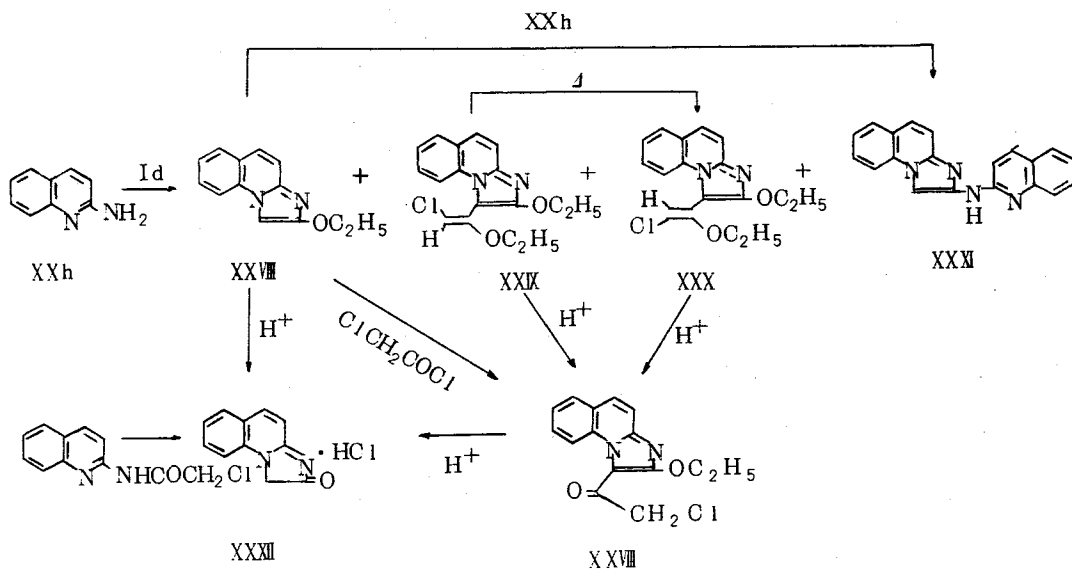


なお, p-nitroaniline (XXc) と Ia との反応において ethyl N-(p-nitrophenyl) acetimidate のほかに ethyl N-(p-nitrophenyl)-3-ethoxycrotonimidate が得られた。4-aminopyridine 1-oxide (XXj) と Ia との反応において ethyl N-(4-pyridyl 1-oxide) acetimidate のほかに ethyl N-(4-pyridyl) acetimidate の生成を認めた。

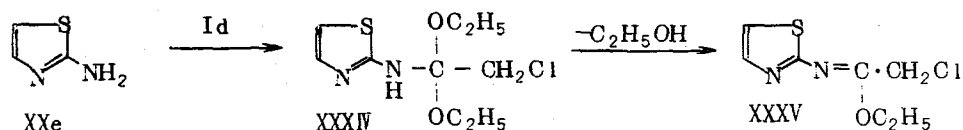
b) Id と aniline とを反応せしめ, ethyl N-phenylchloroacetimidate を好収率で得た。しかし 2-aminopyridine (XXe) と Id との反応において imidazo[1,2-a]pyridine 誘導体 (XXIII, XXIV, XXV) が得られた。XXIV は XXIII と XXe との反応により得られ, XXV は XXIII と Id との反応により得られた。XXV および XXIII の両者は加水分解により XXVI に移行した。また XXV は KMnO₄ 酸化で ethyl N-(2-pyridyl) carbamate (XXVII) に移行した。以上の化学反応および機器データより XXIII, XXIV および XXV の構造を確認した。



2-aminoquinoline (XXh) と Id との反応により imidazo[1,2-a]quinoline 誘導体 (XXVIII, XXIX, XXX および XXXI) が得られた。XXVII は塩酸加水分解により 2-hydroxy-imidazo[1,2-a]quinoline の塩酸塩 (XXXII) に移行した。XXIX および XXX はいずれも部分的に加水分解を受け 1-chloroacetyl-2-ethoxyimidazo[1,2-a]quinoline (XXXIII) に移行した。XXIX は熱により XXX に異性化した。XXXI は XXVIII と XXh とを加熱することによっても得られた。以上の反応および機器データより XXVIII, XXIX, XXX および XXXI の構造を確認した。



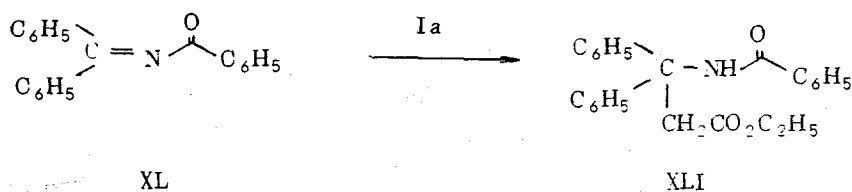
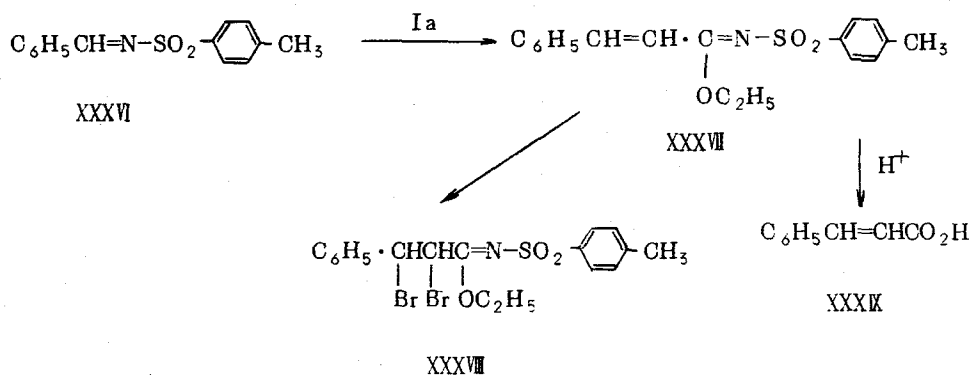
2-aminothiazole (XXI) と Id との反応により 2-chloro-1,1-diethoxy-N-(2'-thiazolyl)-ethylamine (XXXIV) が得られた。XXXIV は熱により容易に脱エタノールして ethyl N-(2-thiazolyl)chloroacetimidate (XXXV) に移行した。2-aminopyrimidine と Id との反応も同様である。



4) Ketene Acetal と炭素-窒素二重結合を有する化合物との反応

N-Benzylidene-p-toluenesulfonamide (XXXVI) と Ia との反応により ethyl N-(p-toluenesulfonyl)cinnamoimidate (XXXVII) が得られた。XXXVII はブロム化により ethyl N-(p-toluenesulfonyl)-2,3-dibromo-3-phenylpropionimide (XXXVIII) に移行した。また XXXVIII は塩酸加水分解で cinnamic acid (XXXIX) に移行した。

-Benzoylbenzhydrylideneamide (XL) と Ia との反応により ethyl 3-benzamide-3,3-diphenylpropionate (XLI) が得られた。



結 論

Ketene acetalはketeneとの反応においてacetylketene acetalを生成する。これはまずはじめにketeneのカルボニルあるいは炭素-炭素二重結合にketene acetalが附加してoxetane誘導体あるいはcyclobutane誘導体を生成し、さらにこれらは熱によりoxetane誘導体からacetylketene acetal誘導体、cyclobutane誘導体から開裂によって二種類のacetylketene acetalに移行したものと推定した。

一般にketene acetalとdiketeneとを反応させると、2-alkoxy-4-pyrone誘導体が合成される。2-alkoxy-4-pyrone誘導体はアンモニア処理で2-alkoxy-4-pyridone誘導体に移行した。従ってこの反応は合成困難な2-alkoxy-4-pyroneおよび2-alkoxy-4-pyridoneの合成法となる。

Ketene acetalは第一アミンとの反応においてimino etherを好収率で生成する。従ってketene acetalはN-置換imino etherの合成試薬として有用である。

一方chloroketene diethylacetalと2-aminopyridineおよび2-aminoquinolineとの反応においては、中間体としてimino etherが生成し、このものはさらに閉環してそれぞれ対応するimidazo[1,2-a]pyridineおよびimidazo[1,2-a]quinolineに移行する。またchloroketene diethylacetalは2-aminothiazoleあるいは2-aminopyrimidineと反応せしめたところ、imidazo環には移行せず、附加体である2-chloro-1,1-diethoxyethylamine誘導体およびimino etherに移行するだけであった。

最後に、ketene acetalと炭素-窒素二重結合を有する化合物との反応を試みた。この際中間にazetidine誘導体が生成していると推定した。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は従来あまり検討されていない ketene acetal の反応を解明したものである。

Ketene acetal は炭素-炭素二重結合に2ケのアルコキシ基が直結している。ここに β -炭素の求核性, α -炭素の求電子性さらに二重結合の付加性が考えられる。著者は種々の ketene acetal 誘導体に対し, ketene, diketene, 第一アミンおよび炭素-窒素二重結合の反応を明らかにした。

まず ketene acetal と ketene とは acetylketene acetal を与える。これは置換 ketene acetal でも同様である。同時にこの反応は中間体として4員環付加体, 例えば 2, 2-dialkoxy-4-methyleneoxetane 誘導体および 3, 3-dialkoxycyclobutanone 誘導体の生成を考慮すれば矛盾がない。

次に ketene acetal は diketene と反応して 4-pyrone 誘導体を与える。例えば methylketene diethylacetal は diketene と反応して 2, 2-diethoxy-2, 3-dehydro-3, 6'-dimethyl-4-pyrone および 2-ethoxy-3, 6-dimethyl-4-pyrone を与える。なおこれらはアンモニアと処理すると pyridine 誘導体に移行する。

また ketene acetal は第一アミンと反応し, iminoether を好収率で与える。

また aminoheterocycle 例えば 2-aminopyridine も ketene acetal と iminoether を作るが, chloroketene acetal を用いると2環性の例えば imidazo[1, 2-a]pyridine 誘導体を与えた。

最後に ketene acetal と N-benzylidene-p-toluenesulfonamide との反応により ethyl N-(p-toluenesulfonyl)cinnamoimide を得た。この反応に於て中間体として azetidine の生成が考えられる。

以上本論文は従来未開拓であった ketene acetal の反応を検討したもので多くの新しい知見を含むものである。同時に oxetane, cyclobutane 等の新しい合成法を示唆するものであり, 学位論文として充分価値あるものと考ええる。